

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTANDO OS PARÂMETROS DE IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
PARA PREVISÃO DE CONSISTÊNCIA DE MACROADENOMA PITUITÁRIO**

THAYLLA MAYBE BEDINOT DA CONCEIÇÃO

Porto Alegre
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTANDO OS PARÂMETROS DE IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
PARA PREVISÃO DE CONSISTÊNCIA DE MACROADENOMA PITUITÁRIO**

THAYLLA MAYBE BEDINOT DA CONCEIÇÃO

Orientador: Prof. Marino Muxfeldt Bianchini.
Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Medicina: Ciências médicas, da Universidade federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas - Neurociência.

Porto Alegre
2018

“Pertence a cada homem só aquilo que ele é capaz de conseguir,
e apenas enquanto for capaz de conservá-lo.”

Thomas Hobbes (1588-1679)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela minha formação em nível de pós-graduação.

Ao Hospital de Clínicas da UFRGS, pela oportunidade de realizar a residência médica em radiologia e diagnóstico por imagem e pela permissão em coletar os dados da pesquisa deste trabalho.

Ao serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFRGS, pela minha formação, desde a iniciação científica.

A todos os professores, preceptores, funcionários e residentes, amigos, colegas e a minha família que me ajudaram nesta caminhada.

Ao Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas, pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador professor Marino Muxfeldt Bianchin e a minha orientadora e amiga Juliana Ávila Duarte pela oportunidade e pela orientação neste trabalho.

Dedico este trabalho à equipe multidisciplinar, especialmente aos clínicos, aos cirurgiões e aos radiologistas envolvidos com o diagnóstico e tratamento de doenças hipofisárias e a construção deste trabalho. Dedico a minha família, em especial aos meus pais José e Eny, a minha irmã Thayanny, e ao meu cunhado Luiz, pelo apoio constante em todos os momentos da minha vida e por serem sempre o meu norte e meu porto seguro.

RESUMO

Objetivo: Macroadenomas pituitários (PAMs) são tumores comuns e a maioria deles é de consistência macia e facilmente ressecável durante a neurocirurgia. No entanto, o PAM fibroso existe, adicionando dificuldades aos procedimentos neurocirúrgicos. Assim, a previsão pré-operatória da consistência dos PAMs pode ser útil para a tomada de decisão cirúrgica nesses pacientes. Aqui, testamos a precisão, a intensidade de sinal do adenoma isolado T2WI e um índice de adenoma/T2WI pedúnculo-cerebelar, como proposto por Smith et al.[1] na previsão da consistência dos PAMs.

Métodos: as ressonâncias magnéticas(RM) de PAMs de 45 pacientes foram avaliados por três radiologistas cegos que registraram sinal T2WI do adenoma isolado, da região pedúnculo-cerebelar e a relação de intensidade de sinal dessas duas regiões. A consistência real dos PAMs foi avaliada pelo neurocirurgião durante a neurocirurgia e classificada em PAMs moles ou fibrosos de acordo com a consistência observada.

Resultados: 29 tumores moles e 16 fibrosos foram removidos por neurocirurgião. a intensidade de sinal nas ponderações em T2 dos PAMs e o índice adenoma pedúnculo cerebelar (ACP) entre lesões moles e fibrosas foram significativamente diferentes ($p=0,047$ e $p<0,0001$, respectivamente). A curva ROC mostrou uma precisão de 0,939 de acurácia na consistência das PAMs, usando o índice na ponderação T2. O valor do índice ACP maior que 1,6 foi associado a PAMs moles (sensibilidade 100%; especificidade 37,5%), enquanto o índice ACP menor que 1,3 foram associados a PAMs fibrosos (sensibilidade 72,4%; especificidade 100%). Nossos resultados confirmam achados anteriores, sugerindo que o índice é útil para avaliação pré-cirúrgica da consistência de PAMs.

Conclusão: Avaliações de ressonância magnética pré-cirúrgica podem ser uma ferramenta útil para determinar a consistência dos PAMs e ajudar a planejar o melhor tratamento cirúrgico para esses pacientes.

Palavras-chave: neoplasias hipofisárias; consistência do adenoma; endoscópica;

ressonância magnética

ABSTRACT

Objective: Pituitary macroadenomas (PAMs) are a common tumors and most of them are soft and easily resectable during neurosurgery. However, fibrous PAM exists, adding difficulty to neurosurgical procedures. Thus, predicting pre-operatively the consistency of PAMs might be useful for surgical decision making in these patients. Here, we test the accuracy of the isolated adenoma T2WI or an index of adenoma/peduncle-cerebellar T2WI, as proposed by Smith et al (Smith et al 2015) in predicting the consistency of PAMs.

Methods: PAMs MRIs of 45 patients were evaluated by three blinded radiologists who recorded T2WI signal of the adenoma, of the peduncle-cerebellar region, and the signal intensity ratio of these two regions. The real consistency of PAMs were evaluated by the neurosurgeon during neurosurgery, and classified in soft or fibrous PAMs according with its observed consistency.

Results: Twenty nine soft and 16 fibrous tumors were removed by neurosurgeon. PAM T2WI SI and T2WI index SI between soft and fibrous lesions were significantly different ($p=0.047$ and $p<0.0001$, respectively). ROC curve showed an accuracy of 0.939 in predicting PAMs consistency, using T2WI index SI. T2WI index signal higher than 1.6 were associated with soft PAMs (sensitivity 100%; specificity 37.5%), while T2WI index signal lower than 1.3 were associated with fibrous PAMs (sensitivity 72,4%; specificity 100%). Our results confirm previous findings, suggesting that the index is useful for pre-surgical evaluation of PAM consistency in PAMs.

Conclusion: Pre-surgical MRI evaluations might be a useful tool for determining consistency of PAMs and help planning best surgical treatment for these patients.

Keywords: pituitary neoplasms; consistency; endoscopic, MRI.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

Figura 1. Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.	16
Figura 2. Glândula pituitária.	18
Figura 3. Glândula pituitária e hormônios.	19
Figura 4. Anatomia da sela túrcica e microadenoma de hipófise.	22
Figura 5. Anatomia da sela túrcica e macroadenoma de hipófise.	23
Figura 6. Macroadenoma de hipófise.	23
Figura 7. Macroadenoma na TC e RM.	24
Figura 8. Anatomia dos seios cavernosos.	27
Figura 8.1 -Figura contendo o fluxograma do marco inicial	30

LISTA DE FIGURAS

Artigo em inglês

Figure 1 – Fig 1a-1b). Patient number 01, the adenoma-cerebellar ratio (ACP). **1a)** ROI in the homogeneous macroadenoma MRI T2-weighted sequence. **1b)** ROI in the middle peduncle on MRI T2-weighted sequence. **Fig 1c-1d).** Patient number 02, the adenoma-cerebellar ratio (ACP). **1c)** An example of ROI in the heterogeneous macroadenoma MRI T2-weighted sequence and **1d)** ROI in the middle peduncle on MRI T2-weighted.

41Figure 2. Distribution of the signal intensity according with macroadenoma consistency. **Fig. 2. a)** Is showing distribution of the PAMs crude signal intensity according with macroadenoma consistency. Mean ROIs signal between fibrous and soft PAMs showed a significant statistical difference ($p=0.013$). **b)** Is showing PAMs ACP signal intensity ratio according with macroadenoma consistency. Mean ROIs ACP signal intensity ratio between fibrous and soft PAMs also showed a significant statistical difference ($p<0.0001$).

44Figure 3. ROC Curve of our study. **45Figure 4.** Combined ROC curve. 47

LISTA DE TABELAS

Artigo em inglês

Table 1. Clinical Variables According with PAMs Consistency 42

Table 2. Description of the 45 Patients 47

LISTA DE SIGLAS

ADH: Hormônio antidiurético

AH: Adeno-hipófise

ACP: Adenoma-cerebellar ratio

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico

AP: Adenoma pituitário

ATC: Angiografia por tomografia computadorizada

ARM: Angiografia por ressonância magnética

ASD: Angiografia por subtração digital

FOV: Field of view

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

GH: Hormônio do Crescimento

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LH: Hormônio Luteinizante

RM: Ressonância magnética

NH: Neuro-hipófise

PRL: Prolactina

PAM: Macroadenoma pituitário

PAMs: Macroadenomas pituitários

POA: Porto Alegre

TSH: Hormônio estimulante da tireoide

ROI: Region of interest

RM: Ressonância magnética

T: Tesla

TR: Tempo de repetição. Tempo entre o pulso de 90° e o próximo pulso de 90° .

TE: Tempo de eco. Tempo de pulso RF e a leitura de sinal.

T2-WI: sequência ponderada em T2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	142
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	152.1
Estratégias para localizar e selecionar informações.....	162.2
Revisão da Literatura: base teórica Glândula Pituitária.....	162.2.1
Técnicas de imagem e anatomia da glândula pituitária.....	192.2.2
Tumores hipofisários e tratamento cirúrgico.....	233
TEÓRICO.....	274
JUSTIFICATIVA	305
OBJETIVOS.....	315.1
Objetivo geral	315.2
Objetivos específicos.....	316.
BIBLIOGRAFIA	327
ARTIGO EM INGLÊS	368
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	558.1
Conclusão.....	558.2
Perspectivas.....	559
.....	569.1
de coleta de dados.....	569.2
STARD.....	58

1 INTRODUÇÃO

A maioria dos macroadenomas é de consistência macia, o que permite a ressecção transesfenoidal. No entanto, aproximadamente 10% dos Macroadenomas hipofisários (PAMs) são fibrosos e podem afetar a abordagem cirúrgica e o resultado do tratamento (SMITH et al., 2015). Numerosos métodos baseados em ressonância magnética (MRI) têm sido investigados para determinar a consistência dos macroadenomas hipofisários (PAMs). Entre esses métodos estão a medição do sinal padrão T1 e T2 e os recursos de realce, difusão e elastografia de contraste (que são baseados em características de imagem estática e não podem medir diretamente a rigidez (SMITH et al., 2015). Esses estudos tentam identificar os achados da RM capazes de mostrar a relação entre a consistência tumoral e o conteúdo de água em diferentes tumores, mas mostraram resultados conflitantes (THOTAKURA et al., 2017). Embora alguns estudos tenham sido bem-sucedidos em prever a consistência dos PAMs (SNOW et al., 1990; IUCHI et al., 1998; NAGANUMA et al., 2002; SMITH et al., 2015, PIERALLINI et al., 2006) há outros autores que falharam na predição da consistência tumoral (FAHLBUSCH et al., 1998; CHAKRABORTY et al., 1993; BAHULEYAN et al., 2006; SUZUKI et al., 2007; MAHMOUD et al., 2011).

Neste estudo, testamos os parâmetros propostos por Smith et al. (2015) para avaliar a consistência pré-operatória de PAMs. Esses autores aplicaram um índice que utilizou o pedúnculo cerebelar como referência interna para a intensidade do sinal T2, com base no fato de que o pedúnculo cerebelar médio pode ser um grande marco anatômico que permite fácil reprodutibilidade. As relações entre a intensidade do sinal do adenoma e o pedúnculo cerebelar na ressonância magnética ponderada em T2 podem nos permitir prever a consistência e, ao mesmo tempo, padronizar de forma confiável os sinais de ressonância magnética para um marco anatômico consistente. Esperamos que o nosso estudo possa contribuir para a avaliação pré-operatória desses pacientes, possivelmente, melhorando a tomada de decisão na cirurgia de PAMs e a assistência médica nessas condições.

2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Esta revisão de literatura está focada nos aspectos relacionados à avaliação da consistência dos macroadenomas pituitários, a fim de prever a consistência pré-operatória e auxiliar na decisão da abordagem neurocirúrgica. A busca das referências bibliográficas foi realizada através da literatura disponível após revisão sistemática no PubMed, EMBASE, SCIELO, banco de teses da Capes e Google Scholar; além da busca direta em sites de iniciativas e revistas com conteúdo relacionado a este trabalho, como Pituitary, Journal Neurology Surgery e o Radiographics, entre o período de 1990 e 2018. Também foram utilizadas bases teóricas de livros textos.

Foram realizados o termo de busca “magnetic resonance”, “MRI”, pituitary neoplasms”, “ consistency” e suas combinações dispostas na figura 1.

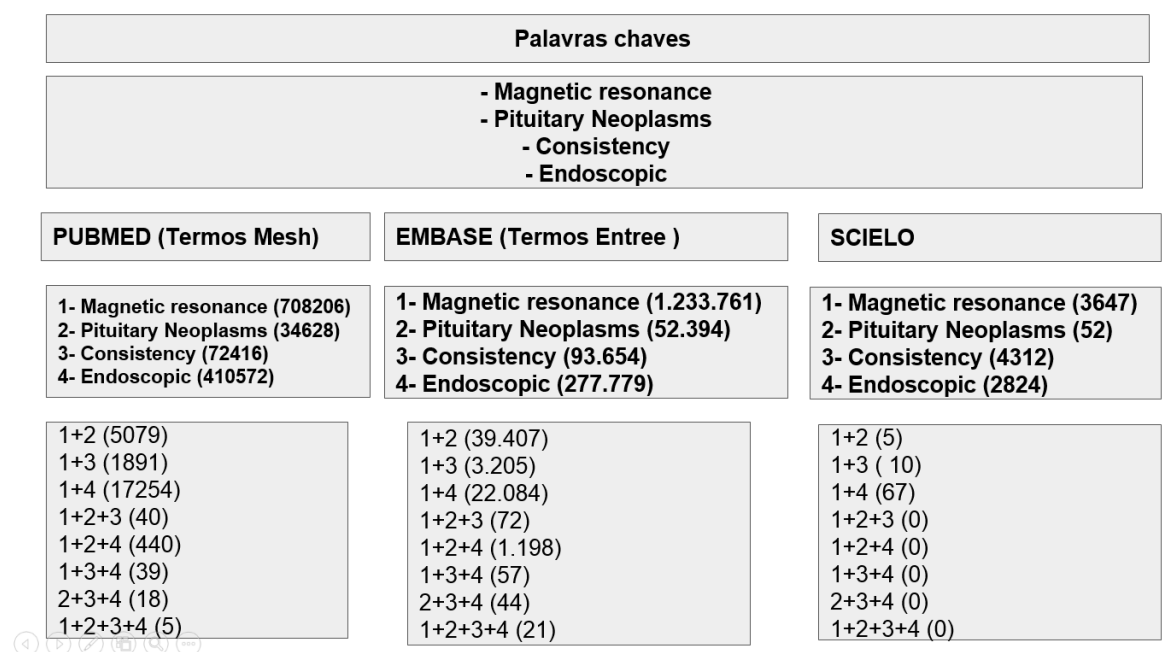


Figura 1. Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.

2.2 Revisão da Literatura: base teórica Glândula Pituitária

A glândula hipofisária, também denominada de glândula pituitária, é formada por duas porções de origem embriológica diferentes entre si. A porção anterior é a adeno-hipófise (AH) e a posterior é a neuro-hipófise (NH). A adeno-hipófise se desenvolve da projeção da ectoderme embrionária, bolsa de Rathke, e é composta de três partes: *pars distalis*, *pars intermedia* e *pars tuberalis*, as quais são responsáveis pela produção de hormônios regulados pelos hormônios hipotalâmicos, com exceção da prolactina. A *pars distalis* da adeno-hipófise produz cinco hormônios: somatotrofina (hormônio do crescimento-GH), prolactina, hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio folículo-estimulante – luteinizante (FSH-LH) e hormônio adreno-corticotrófico. A região das células cromóforas da adeno-hipófise não produz hormônios. Já a neuro-hipófise (NH) se desenvolve a partir do diencéfalo embrionário (prosencefalo), e é subdividida em *pars nervosa* e infundíbulo (haste hipofisária) e não possui células produtoras de hormônios (figura 2, 3). A *pars nervosa* secreta dois hormônios que são produzidos pelo hipotálamo: o hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) e a ocitocina como demonstrados nas figuras 2 e 3 (OSBORN et al., 2014; OSBORN et al., 2016; SONG-TAO et al., 2010).

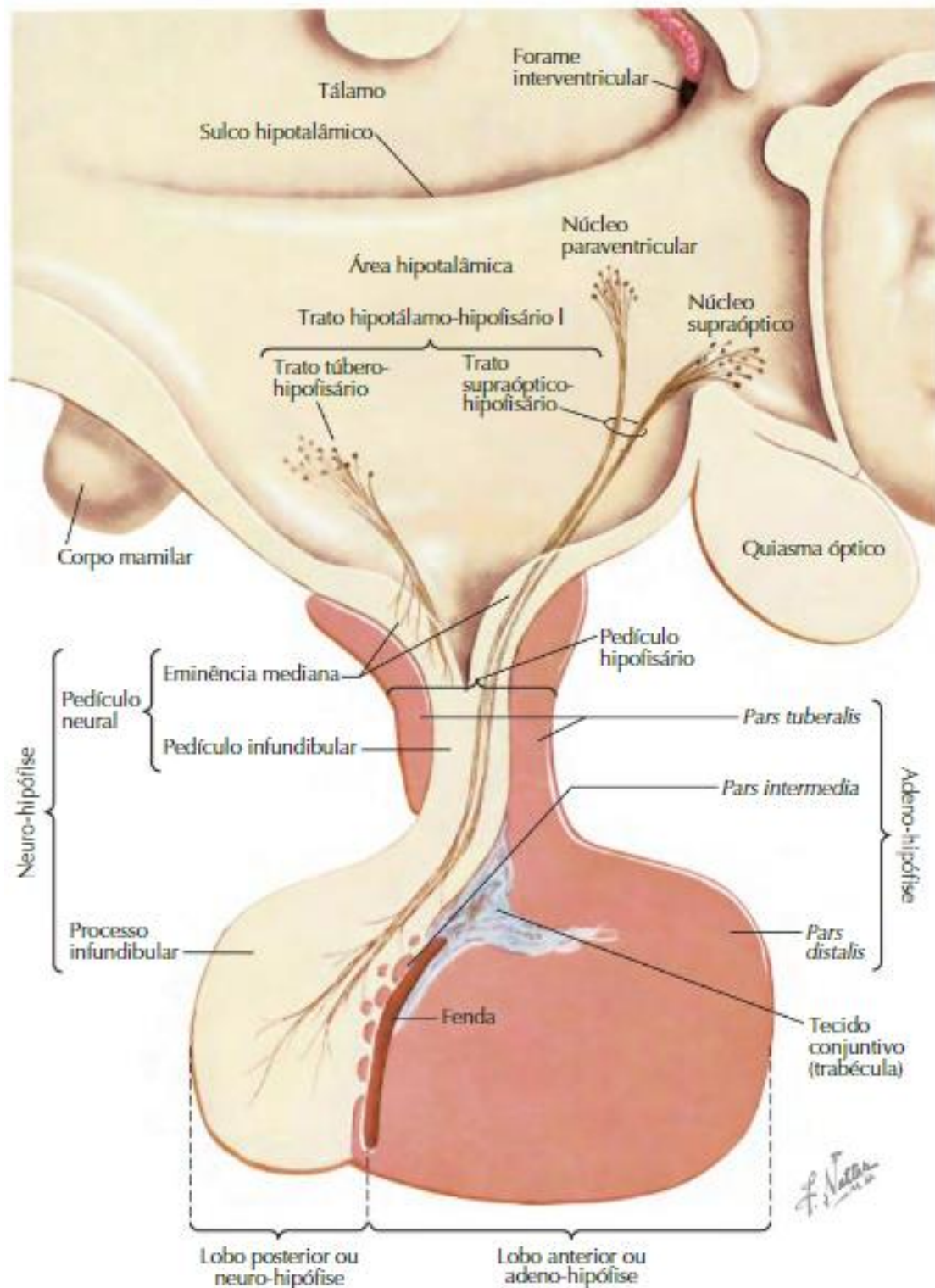


Figura 2. Glândula pituitária. Fonte: Netter et al., 2014. Disponível em: https://issuu.com/elsevier_saude/docs/capa_young_endocrino_e-sample/20

PITUITARY GLAND

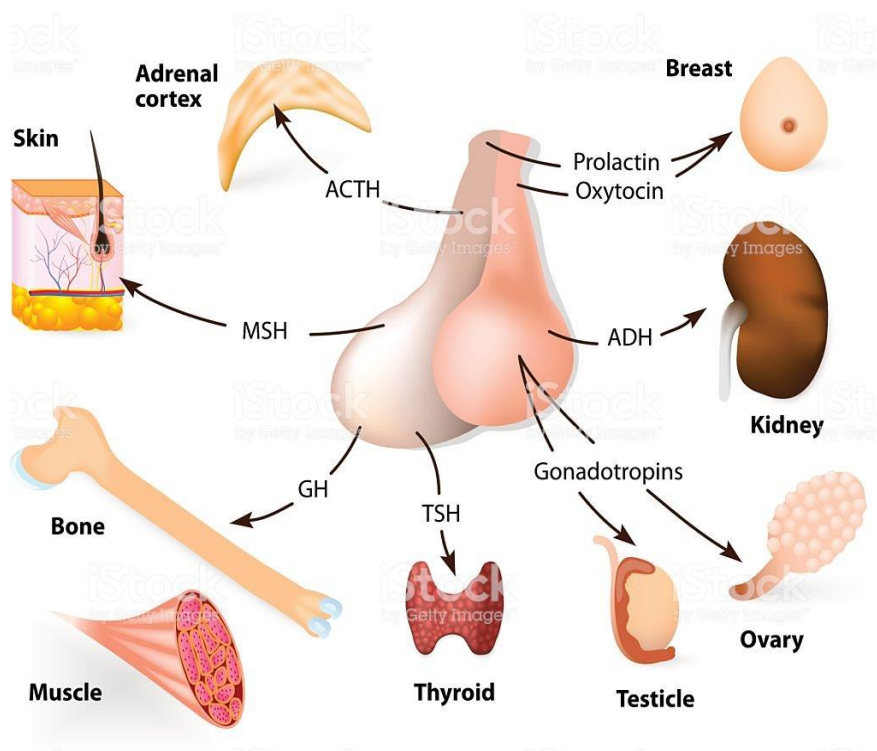


Figura 3. Glândula pituitária e hormônios. Fonte: istockphoto. Disponível em: <<https://www.istockphoto.com/pt/vetorial/resumo-de-hormonas-excretada-da-gl%C3%A2ndula-pituit%C3%A1ria-gm500361241-42853574>>.

2.2.1 Técnicas de imagem e anatomia da glândula pituitária

As técnicas de imagem são de suma importância para avaliar a glândula hipófise. Entre elas estão a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a angiorressonância (ARM), a angiotomografia computadorizada (ATC), angiografia por subtração digital (ASD). Dentre os exames de imagem, a RM é o melhor procedimento para avaliação de anormalidades anatômicas. No nosso serviço de radiologia, é realizado uma RM com imagens finas de 2-3 mm de espessura e com FOV (field of view) pequeno obtido antes e após a administração do meio contraste endovenoso gadolínio, com aquisição de sequências estáticas e dinâmicas.

O tamanho da hipófise medindo-se a altura da glândula no plano

coronal nas sequências ponderadas em T1. O tamanho desta glândula varia de acordo com a idade: o valor < 6mm é considerado um valor de normalidade para crianças e pré-púberes, e o valor > 8mm é considerado o limite superior da normalidade para adultos masculinos e mulheres após a menopausa. Existem exceções e variações da normalidade: meninas pré-púberes e mulheres em idade fértil o tamanho da glândula pode ser de 10mm-15mm em altura na gestação. O infundíbulo mede até 3,3 mm de diâmetro ao nível do quiasma óptico (Osborn et al., 2014; Osborn et al., 2016).

A intensidade de sinal da adeno-hipófise pode ser variável: neonatos com hipersinal e nos demais a AH geralmente é isointensa tanto nas sequências ponderadas em T1 quanto T2 quando comparada ao córtex cerebral. A neuro-hipófise tem hipointensidade em T1, pois possui grânulos neurosecretores que são formados por lipídios e não suprimem as técnicas de supressão de gordura. O infundíbulo é isointenso à hipófise e possui uma hiperintensidade central nas sequências ponderadas em T2 (OSBORN et al., 2014; OSBORN et al., 2016).

A glândula hipofisária e a haste infundibular apresentam hipersinal rápido e intenso após a administração de contraste, uma vez que não há barreira hematoencefálica (OSBORN et al., 2014; RODRIGUES et al., 2005; GIANT et al., 2012).

Nas figuras 4, 5, 6 e 7, temos as representações esquemáticas anatômicas e cortes coronais de RM de pacientes portadores de microadenoma e macroadenomas hipofisários.

Na figura 4, há a demonstração anatômica da hipófise em cortes coronais. A figura da esquerda mostra um pequeno microadenoma (seta preta) do lado direito da glândula pituitária com desvio do infundíbulo para a esquerda. Na figura da direita, em um corte coronal em uso de meio de contraste na sequência ponderada em T1, mostra uma massa na glândula pituitária com deslocamento do infundíbulo para a direita, de uma mulher de 41 anos com história clínica de um ano amenorreia e níveis elevados de prolactina. Foi diagnosticado após ressecção como um microadenoma secretor de prolactina (OSBORN et al., 2016).

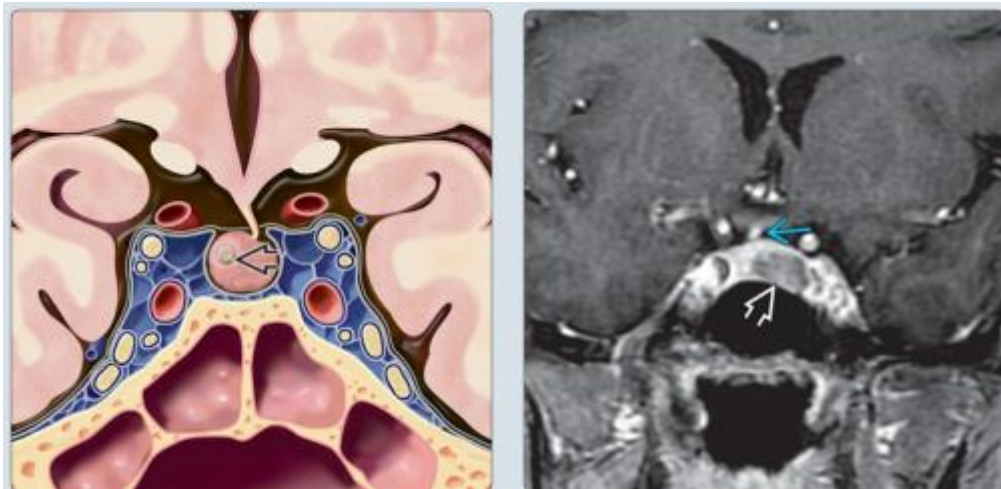


Figura 4. Anatomia da sela túrcica e microadenoma de hipófise. Fonte: Osborn et al., 2016.

Uma das apresentações de imagens mais comuns do macroadenoma é a de imagem em boneco de neve ou em formato de oito na ressonância magnética. Na figura 5 esquerda em um corte coronal, mostra a forma de boneco de neve ou massa selar/suprasselar (setas curvas) com diminutas hemorragias (setas pretas) e focos císticos intralesionais. Na figura da direita, de um corte coronal de uma ressonância magnética pós-contraste T1, mostra um clássico "forma de 8" ou "boneco de neve" de um macroadenoma hipofisário (seta branca e seta branca fina) de um paciente do sexo masculino de 68 anos com níveis séricos de prolactina elevada. (OSBORN et al., 2016)

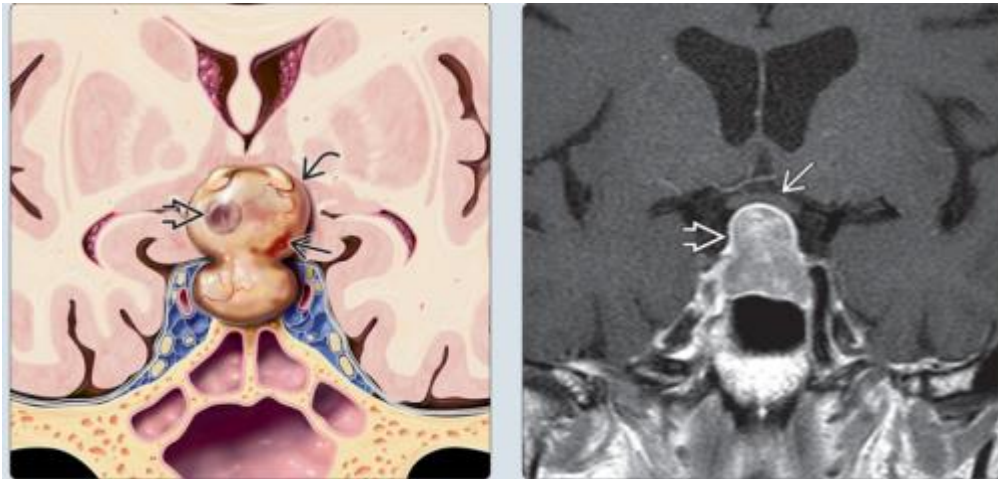


Figura 5. Anatomia da sela túrcica e macroadenoma de hipófise. Fonte: Osborn et al., 2016.

A figura 6 esquerda mostra um grande adenoma com áreas císticas que ocupa a sela e região supraselar, em um corte coronal T2 de uma mulher de 64 anos com um ano de alterações visuais. Ambas as carótidas com fluxo. Na figura 6 direita, em um corte coronal na sequência T1 pós-contraste, mostra realce heterogêneo do macroadenoma do mesmo paciente. Há extensão do tumor para artéria carótida interna direita representando invasão do seio cavernoso. Após ressecção foi diagnosticado como um adenoma não funcional na ressecção. (OSBORN et al., 2016).

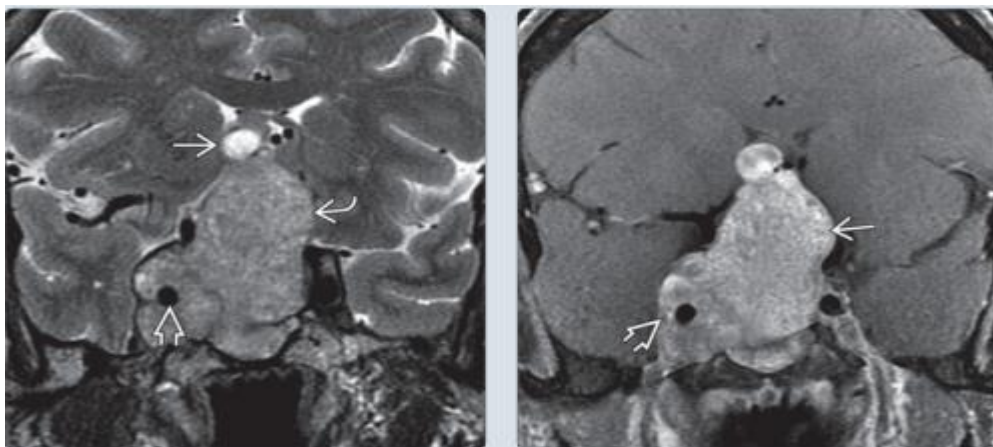


Figura 6. Macroadenoma de hipófise. Fonte: Osborn et al., 2016.

Outro método de imagem utilizado na avaliação dos macroadenomas é

a tomografia computadorizada (TC). A TC permite avaliar o comprometimento ósseo: sela expandida, erosão do assoalho da sela túrcica (OSBORN et al., 2016).

A figura 7 esquerda mostra um macroadenoma em uma exame de TC em um corte axial com erosão do clivus anterior e com extensão para o seio esfenoidal e para as células etmoidais. Na imagem direita da figura 7, um corte sagital T1 de RM (um homem de 30 anos com acromegalia), mostra um macroadenoma invadindo o seio esfenoidal, com consequente espessamento ósseo e seios frontais aumentados de um paciente acromegálico, GH secretor confirmado (OSBORN et al., 2016).

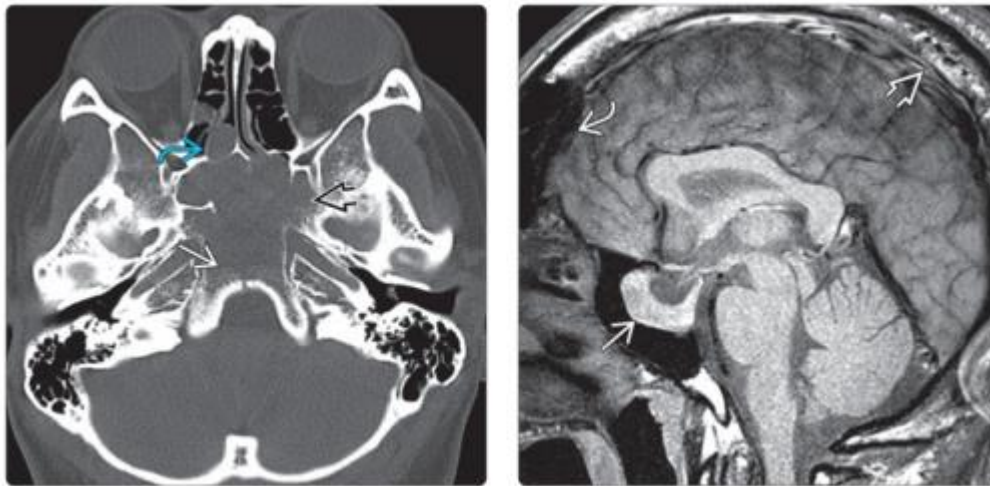


Figura 7. Macroadenoma na TC e RM. Fonte: Osborn et al., 2016.

2.2.2 Tumores hipofisários e tratamento cirúrgico

Os adenomas hipofisários podem apresentar desde tamanhos microscópicos a tumores gigantes com mais de 5 cm, alguns podem se estender para base e fossas cranianas. (OSBORN et al., 2014; OSBORN et al., 2016) como representado nas figuras 4, 5, 6 e 7.

Estes tumores podem ser classificados como microadenomas ou macroadenomas. Hardy et al. (1969) foi um dos primeiros a propor uma classificação que gradua e estadia os adenomas simples de crânio na radiografia

de crânio e é aplicada até hoje nos exames de tomografia computadorizada e de ressonância magnética de crânio. Desta maneira, eles foram divididos em: microadenomas, tumores com valor igual ou menor que 10mm de diâmetro (figura 4); e macroadenomas, os tumores maiores que 10mm de diâmetro (figuras 5-7). Estes tumores geralmente localizam-se no interior da sela túrcica, mas podem se tornar invasivos (HARDY et al., 1969). Os macroadenomas encontrados em outros locais são chamados de adenomas hipofisários ectópicos: no seio esfenoidal (lugar mais comum), na nasofaringe, no terceiro ventrículo, e na cisterna supraselar (OSBORN et al., 2014; OSBORN et al. 2016).

Os adenomas pituitários estão entre as neoplasias mais comuns do sistema nervoso central. De acordo com as pesquisas norte americanas, o número de casos novos por ano é estimado em 8,2 a 14,7 casos por 100.000 indivíduos (CARDOSO et al., 1984). É o terceiro tumor cerebral mais comum, atrás apenas dos gliomas e meningiomas (DALY et al., 2006). Correspondem de 10 a 15% das neoplasias intracranianas primárias. Dos pacientes diagnosticados com adenoma, 60 % que se submetem a cirurgia são diagnosticados com macroadenomas e 40% com microadenomas (OSBORN et al., 2014).

A faixa etária mais acometida está entre a quarta e sétima década de vida. Estes tumores têm crescimento lento e a transformação maligna é rara. Existem diversas opções de tratamento, dentre elas estão a ressecção cirúrgica, tratamento medicamentoso, radiocirurgia estereotáxica e radioterapia convencional. O diagnóstico é elucidado pela identificação das manifestações clínicas, somada aos achados laboratoriais e de imagem.

As manifestações clínicas dos adenomas geralmente são caracterizadas por alterações visuais (possivelmente relacionadas à compressão do quiasma óptico) ou endócrinas, as quais necessitam de investigações neuroftalmológica e endócrina, com dosagens hormonais basais e com testes de estímulo e supressão e exames de imagem (COULDWELL et al., 1994).

A avaliação radiológica baseia-se nos achados de imagem da tomografia e da ressonância magnética de crânio.

A cura completa é o objetivo principal do tratamento, seja através de uso de medicamentos, cirurgia ou tratamento radioterápico. Inicialmente, em alguns casos, dependendo do tamanho tumoral, busca-se reduzir o volume do tumor, restaurar a função hormonal e a restauração da visão normal pela consequente redução tumoral e descompressão do quiasma óptico. Os macroadenomas pituitários geralmente necessitam de cirurgia para cura, porém os macroprolactinomas têm boa resposta à terapia medicamentosa. O tratamento medicamentoso é de suma importância na redução do tamanho do tumor e na busca por níveis séricos hormonais normalizados (GREENMAN et al., 2009; FOMEKONG et al., 2009).

Os macroadenomas hipofisários geralmente possuem efeito de massa e secreção hormonal importante, e nestes casos a primeira escolha de tratamento é a cirurgia. (GREENMAN; Stern, 2009).

O planejamento neurocirúrgico dos tumores hipofisários é decidido através da definição e diferenciação da consistência tumoral entre fibrosos e moles. A maior parte dos macroadenomas hipofisários são de consistência mole, o que facilita a ressecção, porém um pequeno número pode se apresentar de forma fibrosa. Desta forma, o neuroradiologista pode auxiliar a equipe cirúrgica definindo através dos métodos de imagem, se a consistência tumoral é do tipo fibroso ou mole. (SMITH et al., 2015).

Há duas principais técnicas cirúrgicas utilizadas atualmente para abordagem dos adenomas de hipófise: a primeira é a chamada cirurgia endoscópica transesfenoidal e a segunda é a craniotomia. A escolha entre estas duas abordagens cirúrgicas é determinada pela consistência tumoral e a característica de invasibilidade do tumor (BOXERMAN et al., 2009).

A via cirúrgica transesfenoidal é minimamente invasiva para sela túrcica e permite uma ressecção mais simples e rápida, com menor índice de complicações pós-operatórias (CHONE et al., 2014). O endoscópio foi utilizado pela primeira vez em 1963, para visualizar o conteúdo da sela túrcica (GIUIT et al., 1963).

A abordagem transesfenoidal na sela túrcica, descrito por Cushing, tem sido a principal escolha para ressecção de tumor hipofisário. Após a introdução do microscópio cirúrgico e da radioscopia, ambas se tornaram mais populares. Foram feitas algumas modificações posteriores para minimizar o trauma na mucosa e o desconforto do paciente, estas foram descritas originalmente por Hirsch, e popularizadas por Griffith e Veerapen como a abordagem direta endonasal. Essa via cirúrgica minimamente invasiva permite uma dissecação nasal de forma mais rápida e simplificada, com menor chance de complicações pós-operatórias. A cirurgia transesfenoidal endoscópica endonasal pura foi descrita em detalhes por Jho e Carrau, e, posteriormente, os dados dos resultados relacionados ao procedimento original, bem como das abordagens endoscópicas estendidas, foram relatados com o passar do tempo por outros autores. Com base nos dados, a cirurgia transesfenoidal endoscópica endonasal tem sido cada vez mais aceita por otorrinolaringologistas e neurocirurgiões. Em muitos centros em todo o mundo, essa técnica é usada atualmente com as mesmas indicações que a técnica microcirúrgica convencional (CHONE et al., 2014). A cirurgia endoscópica transesfenoidal é a via de escolha para os tumores que apresentam consistência macia que são facilmente removidos através da aspiração, já a craniotomia é adequado para os macroadenomas mais duros (PRZYBYLOWSKI et al., 2016; MAGRO et al., 2016; SANKHLA et al., 2013).

Desta forma, diversos autores defendem que o tratamento inicial para o macroadenoma hipofisário de escolha é a hipofisectomia transesfenoidal endoscópica devido a baixa morbidade (BOXERMAN et al., 2010).

Um importante fator a ser descrito nos resultados cirúrgicos que interferem no prognóstico e na recorrência tumoral dos macroadenomas hipofisários é o grau de invasibilidade do tumor para as estruturas adjacentes (especialmente para o espaço dos seios cavernosos). Micko et al. (2014) fez um estudo com 137 macroadenomas hipofisários, no qual relacionou os achados de imagem com os achados do transoperatório. Estes autores demonstraram que graus maiores (graduou de 1 a 4) apresentam uma maior probabilidade de invasão,

logo possuem chance reduzida de ressecção total e, conseqüentemente, maior a taxa de recorrência. Desta forma é de suma importância saber a anatomia das estruturas adjacentes a sela túrcica como demonstrado na figura 8.

Cavernous Sinus

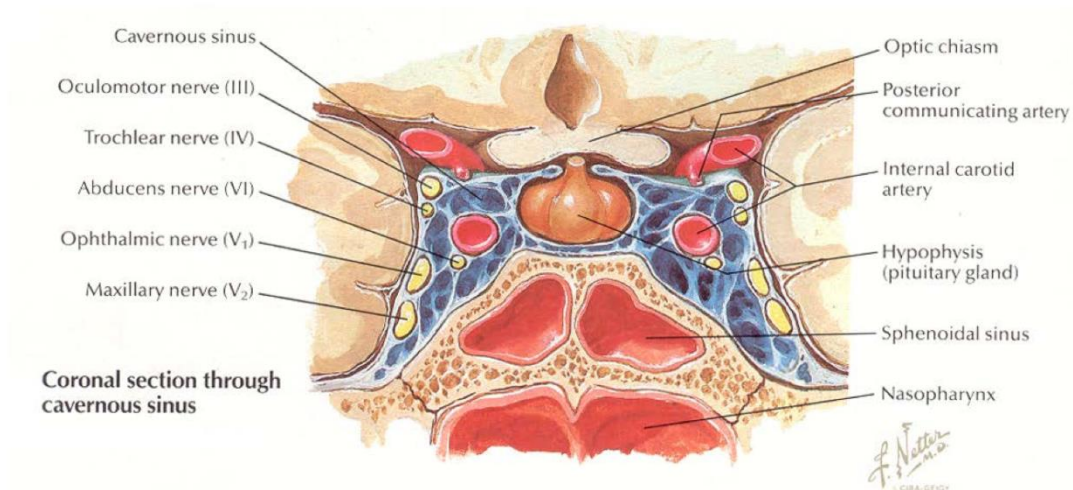


Figura 8. Anatomia dos seios cavernosos. Fonte: Netter et al., 2014.

3 MARCO TEÓRICO

Na prática médica atual, a definição pré-operatória da consistência dos tumores orienta uma estratégia cirúrgica e de tratamento, a fim de um sucesso cirúrgico e de um tratamento que possibilite uma ressecção adequada do tumor e uma redução nas taxas de recorrência.

Considerando a literatura disponível, assim como em um projeto piloto realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observa-se que há necessidade de outros estudos com um maior número de pacientes que apresente dados que colaborem positivamente sobre a relação da consistência adenoma do definido pelo neurocirurgião no transoperatório/anatomopatológico com os dados pré-operatórios da imagem radiológica na predição da consistência dos

macroadenomas pituitários.

Há alguns estudos que tentam relacionar dados de imagem com a intensidade de sinal na ponderação em T2 e a consistência tumoral e outros estudos que sugerem o índice obtido entre o macroadenoma e o pedúnculo cerebelar médio, ambos a fim de determinar previamente a consistência dos tumores entre mole ou fibrosa. Há pelo menos um estudo que demonstra que o sinal mais baixo na ressonância magnética (RM) na sequência ponderada em T2 correlaciona-se com o aumento do conteúdo de colágeno no diagnóstico anatopatológico, achados que sugerem consistência fibrosa.

Smith et al. (2015) analisaram a relação entre um índice do adenoma e do pedúnculo cerebelar médio. Este estudo utilizou uma sequência padrão de RM ponderada em T2 no plano axial e encontraram valores entre 1,5 a 1,8 com alta acurácia diagnóstica e valor preditivo positivo na determinação da consistência tumoral (Smith et al., 2015).

A pesquisa atual avaliou dois parâmetros para prever a consistência pré-operatória dos macroadenomas hipofisários. Em uma delas foi relacionado a intensidade de sinal na sequência ponderada em T2 isolada, e o outro parâmetro relacionou o índice adenoma/pedúnculo cerebelar médio (ACP). Ambos parâmetros do sinal de T2 do tumor isolado e do ACP foram testados a fim de determinar um preditor de consistência dos macroadenomas pituitário.

A consistência firme do tumor é um dos fatores mais importantes que impedem a remoção adequada pela abordagem transesfenoidal de macroadenomas pituitários (HAN et al., 2013).

Os adenomas pituitários podem apresentar uma consistência surpreendentemente firme de 5 a 13% dos casos. No entanto, nestes, a consistência do tumor pode representar um verdadeiro desafio para a ressecção através da abordagem transesfenoidal. O conhecimento da consistência pré-operatória pode auxiliar o cirurgião com no planejamento cirúrgico destes tumores (PINAR et al., 2014).

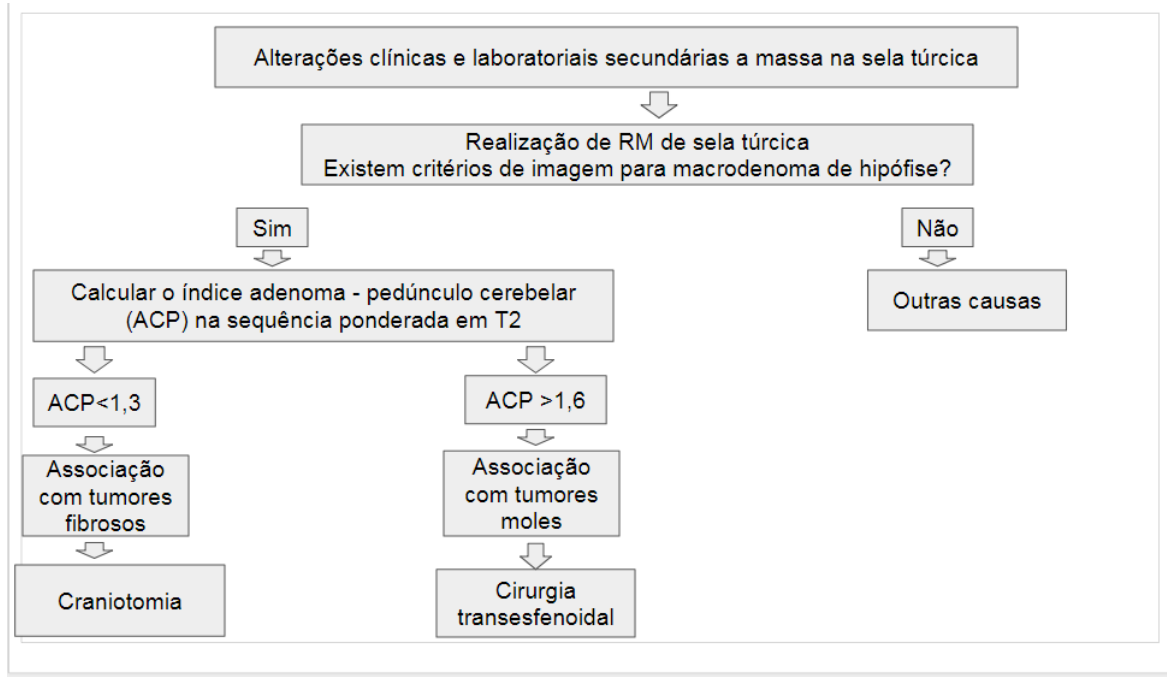


Figura 8.1-Figura contendo o fluxograma do marco inicial.

4 JUSTIFICATIVA

Considerando os diversos parâmetros atuais para predição da consistência dos tumores hipofisários e na busca de respostas objetivas que auxiliem o neurocirurgião, este estudo decidiu avaliar dois parâmetros para prever a consistência pré-operatória dos tumores hipofisários através da imagiologia e utilizando a RM como recurso.

Este estudo busca um melhor entendimento sobre a predição de consistência pré-operatória de tumores hipofisários de dois parâmetros citados por diversos autores. Então surge a ideia de um artigo que irá discutir qual melhor a acurácia diagnóstica para determinação da consistência dos macroadenomas pituitários na avaliação pré-operatória: se o sinal isolado na sequência ponderada em T2 do tumor pituitário ou de um índice facilmente calculável, utilizando uma sequência padrão de RM ponderada em T2 para determinação da consistência dos macroadenomas pituitários na avaliação pré-operatória.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Propor uma avaliação pré-operatória por ressonância magnética (RM) da consistência dos macroadenomas pituitários através de um método preditivo baseado na intensidade de sinal na sequência T2 TSE.

5.2 Objetivos específicos

- Detalhar a avaliação pré-operatória de macroadenomas pituitários na determinação da consistência tumoral;
- Analisar retrospectivamente a acurácia diagnóstica do sinal isolado na sequência ponderada em T2 na avaliação da consistência tumoral.
- Verificar retrospectivamente a acurácia diagnóstica do índice adenoma/pedúnculo-cerebelar médio na avaliação da consistência tumoral.
- Comparar quais dos dois métodos é o mais adequado para prever a consistência pré-operatória dos tumores pituitários: o sinal isolado na sequência ponderada em T2 do tumor ou o índice adenoma/pedúnculo- cerebelar médio.

6. BIBLIOGRAFIA

Smith KA, Leever JD, Chamoun RB. Prediction of consistency of pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging. J Neurol Surg B 2015; 76:340-343.

Osborn AG. Neoplasias selares e lesões semelhantes a tumores. In: Osborn AG, editor. Encéfalo de Osborn: imagem, patologia e anatomia. 1ª ed. Porto Alegre, RS: Artmed; 2014. p. 687-732.

Osborn AG. Neoplasias selares e lesões semelhantes a tumores. In: Osborn AG, editor. Encéfalo de Osborn: imagem, patologia e anatomia. 1ª ed. Porto Alegre, RS: Artmed; 2016. p. 687-732.

Netter FH, Jr. Willian FY. Coleção Netter de ilustrações médicas. 2º edição: Elsevier; 2014. p 4-5.

Thotakura AK, Patibandla, Panigrahi MK, Mahadevan. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? Neurochirurgie 2017; 63:453-457.

Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. Acta Neurochirurg 1998;140:779 – 86.

Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. Neurol Med Chir (Tokyo) 2002;42:202 – 12.

Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging — initial experience. Radiology 2006;239(1):223–31.

Fahlbusch R, Niston R, Buchfelder M, et al. Magnetic Resonance Imaging [MRI] in the preoperative diagnosis of pituitary adenomas: a comparison with CT. In: Landolt AM, Heitz PM, Zapf J, Girard J, del Pozo E, editors. Advances in pituitary adenoma research: proceedings of the fourth European Workshop on Pituitary Adenomas. New York: Pergamon Press; 1998. p. 117–26.

Chakraborty S, Oi S, Yamaguchi M, Tamaki N, et al. Growth hormone producing

pituitary adenomas: MR characteristics and pre- and postoperative evaluation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33(2):81–5.

Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, et al. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg* 2006;20(5):324-6.
Suzuki C, Maeda M, Hori K, et al. Apparent diffusion coefficient of pituitary macroadenoma evaluated with line-scan diffusion-weighted imaging. *J Neuroradiol* 2007;34(4):228–35.

Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, et al. Role of Propeller diffusion weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol* 2011;80(2):412–7.

Junior, FW. Young. Coleção Netter de Ilustrações Médicas Sistema Endócrino 2ª Edição. 2014. p21-25.

Qi Song-tao, Zhang Xi-an, Long Hao, Fan Jun, Pan Jun, Lu Yun-tao. The Arachnoid Sleeve Enveloping the Pituitary Stalk: Anatomical and Histologic study. *J Neurol Surgery* 2010;66 (3) doi.org/10.1227/01.NEU.0000365371.50165.06.

Rodrigues JA. Avaliação radiológica da hipófise e hipotálamo. In: Rodrigues JA, editor. *Neuroendocrinologia básica e aplicada*. 1ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2005. p. 495-514.

Giant DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics*. 2012;32:499-516.

Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin. Neurosurg* 1969;16:185-216.

Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery*. 1984;14 (3) : 363-73.

Daly, A. F., M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa, and A. Beckers. 2006. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (12):4769-4775.

Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH. Management of pituitary adenomas. *Neurosurg Quart* 1994;4:248-274.

Greenman Y., Stern N. 2009. How should a nonfunctioning pituitary macroadenoma be monitored after debulking surgery? Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun. 70(6):829-32.

Fomekong, E., D. Maiter, C. Grandin, and C. Raftopoulos. 2009. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. Clin Neurol Neurosurg 111 (5):442-449.

Boxerman, J. L., J. M. Rogg, J. E. Donahue, J. T. Machan, M. A. Goldman, and C. E. Doberstein. 2010. Preoperative MRI evaluation of pituitary macroadenoma: imaging features predictive of successful transsphenoidal surgery. AJR Am J Roentgenol 195 (3):720-728.

Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. J Neurosurg. 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. Epub 2015 Feb 6.

Chone CT, Sampaio MH, Sakano E, Paschoal JR, Garnes HM, Queiroz L, Vargas AAR. Endoscopic endonasal transsphenoidal resection of pituitary adenomas: preliminary evaluation of consecutive cases. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80(2):146-151.

Guiot G, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J. Une nouvelle technique endoscopique: explorations endoscopiques intracrâniennes. Presse Med. 1963;72:1225-31.

Przybylowski CJ, Dallapiazza RF, Williams BJ, et al. Primary versus revision transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: matched cohort study. J Neurosurg. 2016 May 20. 1-8. DOI: 10.7759/cureus.2010.

Magro E, Graillon T, Lassave J, et al. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. World Neurosurg. 2016 May. 89:442-53.

Sankhla SK, Jayashankar N, Khan GM. Surgical management of selected pituitary macroadenomas using extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach: early experience. *Neurol India*. 2013 Mar-Apr. 61(2):122-30).

Pinar E, Yuceer N, Imre A, Guvenc G, Gundogan O. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *J Craniofac Surg*. 2014.

7 ARTIGO EM INGLÊS

O Artigo será publicado na revista Pituitary.

TESTING MAGNETIC RESSONANCE IMAGING PARAMETERS FOR PREDICTING PITUITARY MACROADENOMA CONSISTENCY

Thaylla Maybe Bedinot da Conceição (1,3)

Jaisa Quedi Araújo da Silva (5)

Ápio Cláudio Martins Antunes (2)

Marino Muxfeldt Bianchin (3,4)

Juliana Ávila Duarte (1,3)

1. Radiology Division. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.
2. Neurosurgery Division. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.
3. PPGCM: Graduate Program in Medical Science. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.
4. BRAIN - Basic Research and Advanced Investigations in Neurology – Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.
5. Radiology Division. Tomoclinica, Canoas, Brazil.

Address for correspondence:

Thaylla Maybe Bedinot da Conceição, MD,

Radiology Division, Hospital de Clínicas de porto Alegre

University of Rio Grande do Sul/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Porto Alegre, - RS – Brazil.

Telefone ++ 55 51 3359 8000

e-mail: tconceicao@hcpa.edu.br

ABSTRACT

Objective: Pituitary macroadenomas (PAMs) are a common tumors and most of them are soft and easily resectable during neurosurgery. However, fibrous PAM exists, adding difficulty to neurosurgical procedures. Thus, predicting pre-operatively the consistency of PAMs might be useful for surgical decision making in these patients. Here, we test the accuracy of the isolated adenoma T2WI or an index of adenoma/peduncle-cerebellar T2WI, as proposed by Smith et al.[1] in predicting the consistency of PAMs.

Methods: PAMs MRIs of 45 patients were evaluated by three blinded radiologists who recorded T2WI signal of the adenoma, of the peduncle-cerebellar region, and the signal intensity ratio of these two regions. The real consistency of PAMs were evaluated by the neurosurgeon during neurosurgery, and classified in soft or fibrous PAMs according with its observed consistency.

Results: Twenty nine soft and 16 fibrous tumors were removed by neurosurgeon. PAM T2WI SI and T2WI index SI between soft and fibrous lesions were significantly different ($p=0.013$ and $p<0.0001$, respectively). ROC curve showed an accuracy of 0.939 in predicting PAMs consistency, using T2WI index SI. T2WI index signal higher than 1.59 were associated with soft PAMs (sensitivity 72.4%; specificity 100.0%), while T2WI index signal lower than 1.27 were associated with fibrous PAMs (sensitivity 100.0%; specificity 37.5%). Our results confirm previous findings, suggesting that the index is useful for pre-surgical evaluation of PAM consistency in PAMs.

Conclusion: Pre-surgical MRI evaluations might be a useful tool for determining consistency of PAMs and help planning best surgical treatment for these patients.

Keywords : pituitary adenomas; fibrous adenomas; soft adenomas; adenoma consistency; endoscopic transsphenoidal, MRI

Introduction

Most macroadenomas are soft allowing transsphenoidal resection. However, approximately 10% of Macroadenoma pituitary (PAM) are fibrous and may impact surgical approach and treatment outcome [1]. Numerous magnetic resonance imaging (MRI) based methods have been investigated in order to determine the consistency of pituitary macroadenomas (Ps). Among these methods are the measurement of standard T1 and T2 signal and features of contrast enhancement, diffusion and elastography (which are based on static imaging characteristics and cannot directly measure stiffness) [1-9].

These studies try to identify MRI findings capable of showing the relationship between tumor consistency and water contents in different tumors, but showed conflicting results [1,3,10-12,14-18]. While some studies have been successful in predicting PAMs' consistency [1,3,10-12] and others failed in this venue [13,14,15,17,18].

In this study we tested the parameters proposed by Smith et al [1] to evaluate preoperative consistency of PAMs. These authors applied an index that used cerebellar peduncle as an internal reference for T2 signal intensity, based on the fact that cerebellar peduncle may be a large anatomical landmark that allows easy reproducibility. The ratios of signal intensity of adenoma to cerebellar peduncle on MRI T2-weighted imaging could allow us to predict consistency while reliably standardizing MRI signals to a consistent anatomical landmark. We hope that our study could contribute to preoperative evaluation of these patients, possibly by improving decision making in PAMs surgery, improving medical care in these conditions.

Patients and Methods

After approval our research ethics committee a total of forty-five patients who were diagnosed as macroadenomas (size > 1.0 cm) and admitted to our hospital between January 2010 and January 2018 were included in this study. All patients underwent a transsphenoidal operation by a single surgeon, who

determined during the surgery the consistency of PAMs, classifying them in accordance with its consistency in soft or fibrous. Adenomas were classified of soft consistency if the tumor could be easily removed with curettage and aspiration. On the contrary, adenomas were classified in fibrous if the tumor could not be suctioned with an aspirator, and bipolar electrocoagulation or sharp segmentation resection was needed. This definition soft or fibrous is rather subjective but it has been widely used by the operating surgeon during surgical procedures.

The study was approved the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre University Hospital (protocol n. 160586 HCPA/GPPG) and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Neuroimaging

MR imaging was performed using a 1.5 Tesla Achieva MR scanner (41 patients) or 3.0 Tesla Ingenia MR scanner (4 patients), both scanners were from Philips® Medical Systems, Best, Netherlands.

MR imaging on 1.5 Tesla was performed with standard T1WI and T2WI images and gadolinium-enhanced T1WI images, targeting the pituitary gland. Initially imaging were obtained without enhancement with axial T2WI (TR/TE = 5257/100 ms; matrix = 0.599 × 0.75, FOV = 220 × 170 × 155 mm, section thickness/gap = 5/1.0 mm), coronal T1WI (TR/TE=400-700/15, Thickness/gap=2.5/0.3mm, FOV=120 x 120 x 33, Matrix= 0.74 x 0.92) and coronal T2WI (TR/TE = 2000-4000/100 ms; matrix = 0.57 x 0.71, FOV = 120 × 120 × 33 mm, section thickness/gap = 2.5/0.3 mm) sequences. Then, coronal- T1-dynamic FSE imaging (TR/TE = 400-700/15 ms, FOV= 120 x 120 x 33, Matrix = 0.67 x 0.84) started after the bolus injection of contrast media (gadopentetate dimeglumine, 0.1 m l/kg). Immediately after completion of the dynamic scan, the coronal T1-WI conventional spin-echo sequence was repeated. All scans had 2.5 -mm slice thickness and 0.3 mm gap. Additionally MR examinations of 4 patients were

performed on 3.0 Tesla apparatus with standard T1WI and T2WI images and gadolinium-enhanced T1WI images targeting the pituitary gland. Initially without enhancement imaging were obtained using, axial T2WI (TR/TE = 3000/80 ms; matrix=576 x 576 x 576, FOV = 230x 185 x 139 mm, section thickness/gap=4.00/1.00mm), coronal T1WI (TR/TE=300/15, Thickness/gap=, FOV=110/110, Matrix=156 x 140) and coronal T2WI (TR/TE = 3000/90 ms; matrix = 200 x 172, FOV = 110 x 110 x xx mm, section thickness/gap = 2.0/0.2mm) sequences. Then, dynamic FSE imaging (TR/TE =986/12 ms thickness/gap=2.5/0.25mm, FOV=110x110 mm, Matrix=112x110) started after the bolus injection of contrast material (gadopentetate dimeglumine, 0.1 m l/kg- (Omniscan; GE Healthcare, EUA). Six sets of dynamic images, each consisting of three slice locations, were acquired at 24-sec intervals. Immediately after completion of the dynamic scan, the coronal T1WI conventional spin-echo sequence was repeated. All scans had 2.5 mm slice thickness and 0.25 mm gap.

Utilizing the MR T2WI sequence, a ratio was calculated using PAMs signal and the cerebellar peduncle measurements, as proposed by Smith et al [1]. All neuroimaging and T2WI sequence ROIs (region of interest) of adenoma, cerebellar peduncle and adenoma/cerebellar peduncle ratios were calculated independently by three board certificated radiologists, that were blinded to the perception of intraoperative consistency by the neurosurgeon and to the histopathological diagnosis. When results differ among radiologists, a consensus was obtained.

A ROI was manually traced on T2WI using an electronic cursor. ROI measurements were obtained from the solid component of the tumoral lesions with the lowest signal intensity on T2WI, excluding necrotic and hemorrhagic areas. The ROI's were selected within the adenoma for a representative sampling in homogenous intensity and an average intensity value was calculated for each tumor. At the second step, the ROI was chosen from the cerebellar peduncle as a standard anatomical denominator that can be easily selected due to homogeneously MR SI and the reduced error fig-1a, 1b). The other imaging

characteristics, such as the SI, the tumor contrast enhancement, shape or morphology of lesions were not considered in this study.

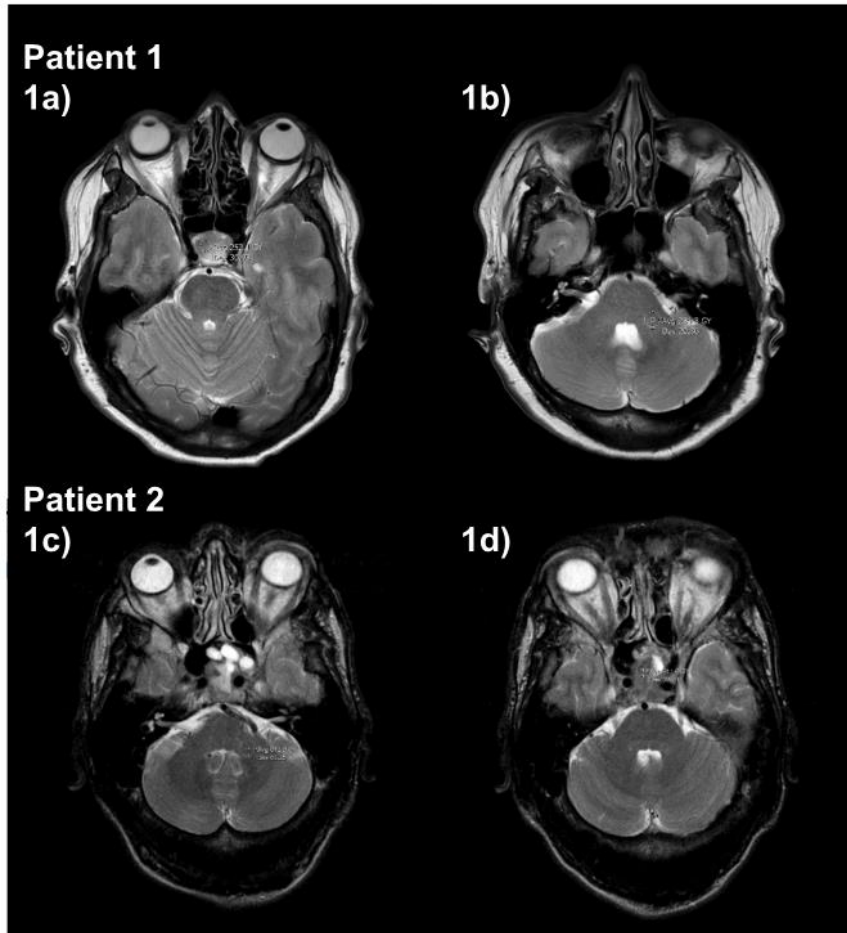


Figure 1 – Fig 1a-1b). Patient number 01, the adenoma-cerebellar ratio (ACP). **1a)** ROI in the homogeneous macroadenoma MRI T2-weighted sequence. **1b)** ROI in the middle peduncle on MRI T2-weighted sequence. **Fig 1c-1d).** Patient number 02, the adenoma-cerebellar ratio (ACP). **1c)** An example of ROI in the heterogeneous macroadenoma MRI T2-weighted sequence and **1d)** ROI in the middle peduncle on MRI T2-weighted.

Statistics

Categorical variables were compared using two-tailed Fisher's exact test, and results are expressed in odds ratio and 95% confidence interval. Quantitative variables were compared using Student t-test for independent samples and results are expressed in mean (\pm SD). Receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated with the intention to determine sensitivity/specificity and accuracy of the MR T2WI sequence ratio between adenoma and the cerebellar peduncle signal measurements to predict PMA consistency. Additionally, we compared ROC curve of our sample, with a ROC curve constructed based on results published by Smith et al [1]. As the results were not statically different, we combine the two series to obtain a more representative sample. All results were considered significant in $p < 0.05$.

Results

Table 01 presents clinical variables of patients. Results for individual patients was presented in Table 03. There were no differences in soft or fibrous tumors regarding, age, sex, contrast enhancement patterns, type of tumors and complete or incomplete surgical treatment. All 45 patients were first approached via transsphenoidal. From 45 patients, 25 (55%) were women and 20 (44%) were male. Mean age of patients were 56 (SD=13.25) years, ranging from 39 to 77 years. According with surgical impression, twenty-nine (47%) PAMs were classified as of soft consistency and sixteen (35.5%) were of fibrous consistency. The neuroimaging homogeneity or heterogeneity was determined by the radiologist using post-contrast T1 WI. Twenty three tumors were homogeneous to gadolinium contrast enhancement (51.1%). Of the total of 45 PAMs evaluated by immunohistochemistry, 28 (62.2%) were secretory and 17 (37.8%) were non-secretory.

Total	Soft	Fibrous	OR (95%, CI)	<i>p</i>
-------	------	---------	----------------	----------

	(n=45)	(n=29)	(n=16)		
Age, years (SD)	56.63 (13.25)	56.10 (12.95)	57.31 (14.16)		0.773(#)
Sex					
Male	20 (45.5%)	12 (41.4 %)	8 (50%)	1.42 (0.41-4.83)	0.755(*)
Female	25 (55.5%)	17 (58.6%)	8 (50%)		
Enhancement					
Homogeneous	23 (51.1%)	15 (51.7%)	8 (50%)	1.07 (0.32-3.63)	1.000(*)
Heterogeneous	22 (48.9%)	14 (48.3%)	8 (50%)		
Immunohistochemis try					
Secretor	28 (62.2%)	18 (62%)	10 (62.5%)	0.98 (0.28-3.46)	1.000(*)
Non-secretor	17 (37.8%)	11 (38%)	6 (37.5%)		
Surgery					
Complete	26 (57.8%)	19 (65.5%)	7 (43.7%)	2.44 (0.7-8.52)	0.212(*)
Incomplete	19 (42.2%)	10 (34.5%)	9 (56.3%)		

(#)Student t-test; (*) Fischer's exact test

Table 1. Clinical Variables According with PAMs Consistency

The real tumor consistency was determined by the neurosurgeon during surgical procedure. The cellular type of PAMs were determined by anatomopathological studies. All patients underwent post-operative MRI neuroimaging. In our series, 26 (57.8%) PAMs were completely removed by transsphenoidal surgery and 19 (42.2%) patients had incomplete tumor resection, being ten of them soft and nine of them fibrous PAMs.

In both studies, the isolated signal of the PAMs and the ACPs ratios could discriminate the consistency of tumors. However, ACP showed greater accuracy than the isolated T2WI signal for preoperatively predicting the consistency of the tumors. The mean ACP signal intensity ratio values for the 29 soft tumors was 1.654 (SD=0.157) and the mean values for the 16 fibrous tumors was 1.287 (SD=0.222), with $p<0.0001$, and 95% confidence Interval of 0.795 to 0.977. These results are showed in the Figure 2.

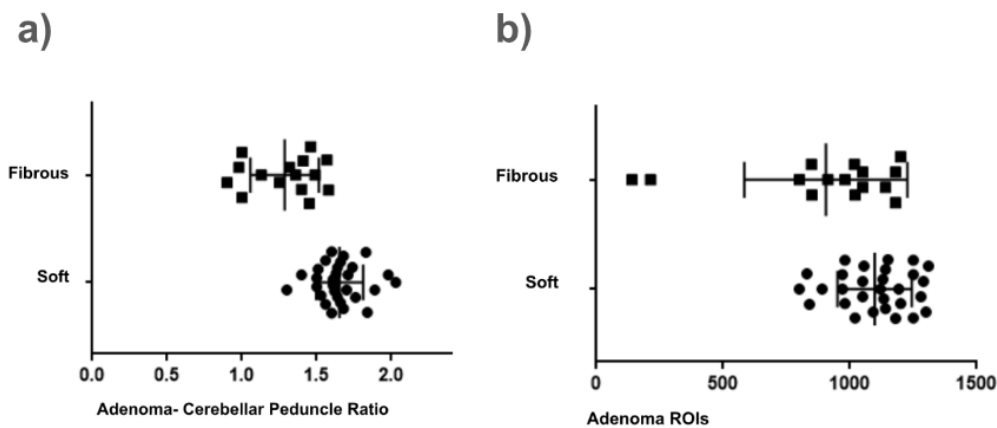


Figure 2. Distribution of the signal intensity according with macroadenoma consistency. **Fig. 2. a)** Is showing distribution of the PAMs crude signal intensity according with macroadenoma consistency. Mean ROIs signal between fibrous and soft PAMs showed a significant statistical difference ($p=0.013$). **b)** Is showing PAMs ACP signal intensity ratio according with macroadenoma consistency. Mean ROIs ACP signal intensity ratio between fibrous and soft PAMs also showed a significant statistical difference ($p<0.0001$).

To evaluate the accuracy of the index derived from our study we constructed a ROC curve. This result is showing in Figure 3. Using T2WI index signal intensity in our patients, ROC curve showed an accuracy of 0.939 in predicting PAMs consistency. T2WI index signal higher than 1.59 were associated with soft PAMs (sensitivity 72.4%; specificity 100.0%), while T2WI index signal

lower than 1.27 were associated with fibrous PAMs (sensitivity 100.0%; specificity 37.5%).

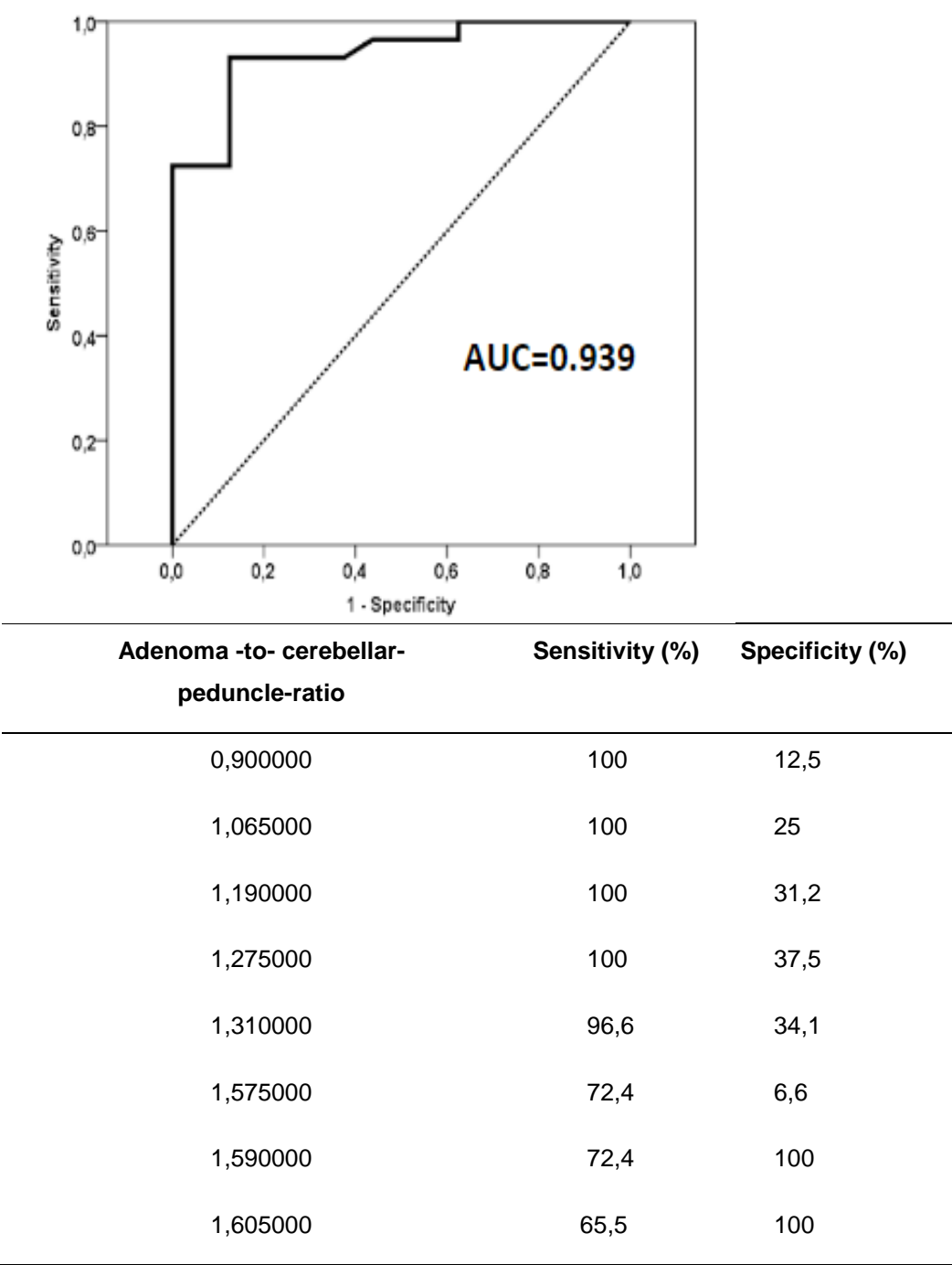
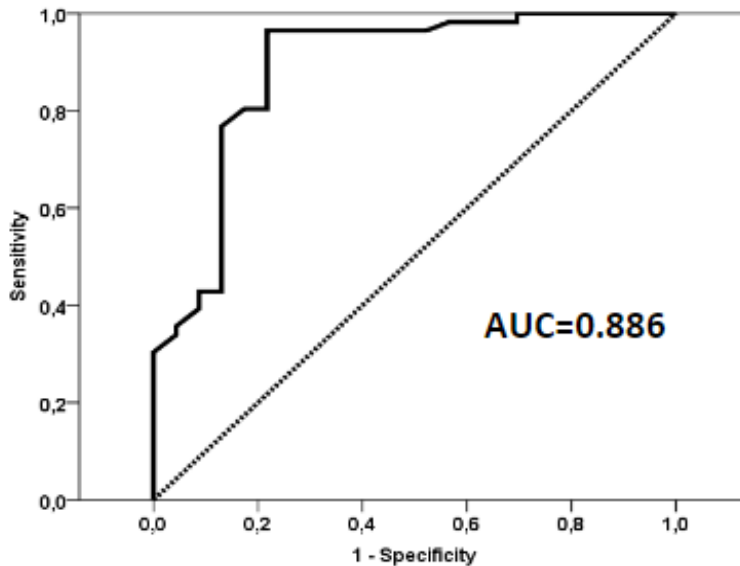


Figure 3. ROC Curve of our study.

In the same way, we used data presented by Smith et al [1] to produce a ROC curve. The area under the ROC curve (AUC) in our series was 0.939 (S.E. = 0.034). In the Smiths series AUC was 0.804 (SE = 0.080). The difference between area under the ROC curve of our series and Smith et al series was 0.135 (SE = 0.087), a non-significant difference ($p = 0.122$). Thus, we combined data and showed results in the ROC curve that combine the two series. For combined results, we obtained AUC = 0.886 (SD = 0.46, 95% CI = 0.795-0.977), with $p < 0.0001$. This result is shown in Figure 4. For combined results T2WI index signal higher than 1.79 were associated with soft PAMs (sensitivity 30.4 %; specificity 100 %), while T2WI index signal lower than 1.27 were associated with fibrous PAMs (sensitivity 100%; specificity 30.4%).



Adenoma-to- cerebellar- peduncle-ratio	Sensitivity (%)	Specificity (%)
0.930000	100	4.3
1.065000	100	21.7
1.190000	100	26.1
1.275000	100	30.4

1.310000	98.2	34.1
1.575000	80.4	86.2
1.590000	76.8	87
1.605000	73.2	87
1.790000	30.4	100
1.825000	26.8	100

Figure 4. Combined ROC curve.

Patient	Sex	Age	Index - ACP	Neurosurgery consistency
1	F	69	1.630	Soft
2	F	39	1.500	Soft
3	F	74	1.61	Soft
4	M	67	1.74	Soft
5	F	37	1.64	Soft
6	M	59	1.45	Fibrous
7	M	56	1.89	Soft
8	M	81	1.51	Soft
9	F	65	1.68	Soft
10	F	50	1.30	Soft
11	F	42	1.50	Soft
12	M	47	1.62	Soft
13	M	72	1.84	Soft
14	M	54	0.98	Fibrous
15	M	66	1.13	Fibrous
16	F	56	1.61	Soft
17	M	73	1.25	Fibrous
18	F	54	1.98	Soft

19	M	58	1.41	Fibrous
20	F	67	1.49	Fibrous
21	F	52	1.66	Soft
22	F	48	1.64	Soft
23	M	75	1.46	Fibrous
24	F	49	2.03	Soft
25	F	59	1.40	Soft
26	M	40	1.60	Soft
27	F	64	1.56	Soft
28	F	53	1.71	Soft
29	M	43	1.56	Soft
30	F	24	1.36	Fibrous
31	M	77	1.76	Soft
32	M	72	1.57	Fibrous
33	M	80	1.70	Soft
34	F	64	1.68	Soft
35	F	43	1.83	Soft
36	F	39	1.58	Soft
37	M	43	1.66	Soft
38	F	58	1.32	Fibrous
39	F	63	1.32	Fibrous
40	F	55	1.40	Fibrous
41	F	64	1.00	Fibrous
42	M	35	1.00	Fibrous
43	M	57	1.53	Soft
44	F	54	0.90	Fibrous
45	M	46	1.60	Soft

F = female; M = male; ACP = adenoma-cerebellar peduncle.

Table 2. Description of the 45 Patients

Discussion

In this study, we confirmed previous results of Smith et al [1], showing that MRI ACP index can be used to predict pre-surgically PAMs consistency. Our cut-off values were a little different being, 1.27 and 1.59. In our series, lower signal intensity on MRI T2-weighted was associated with fibrous tumors and correlated with neurosurgeon classification.

Transsphenoidal surgery is a less invasive and safer procedure for resection of pituitary adenomas [1,3-9]. However, this approach is better suited for those patients with soft PAM, a condition that allow full tumor resection. Thus, determining preoperatively the consistency of pituitary adenomas by neuroimaging is an important step in planning surgery in these patients.

The most relevant studies that tried to predict the preoperative consistency of the PAMs used MRI-T2 WI or diffusion-weighted image technique (DWI). Pieralliani et al. [16], showed a significant correlation between DWI MR images with ADC maps values and the tumor consistency in twenty-two patients with PAM. They showed a significant correlation between tumor consistency and ADC values, DW image signal intensity ratios, T2-weighted image SI ratios, and percentage of collagen content. However, others authors failed to show a significant correlation between DWI/ADC values and consistency of PAMs [15,17]. Suzuki *et al* were not able to find any relationship between tumor consistency and ADC values in a prospective study that evaluated 19 patients. However, these authors compared ADC values of soft consistency tumors with tumors of intermediary consistency and no fibrous tumors. Perhaps this fact, associated with the relative small number of patients, precluded strong conclusions about the role of neuroimaging in predicting PAMs consistency in this study [15]. Mahmoud et al. also failed to predict the consistency of PAMs and the percentage of collagen was not correlated with the consistency PAMs and the ADC map values [17].

A correlation quantification T2 value with tumor consistency would be more meaningful than qualitative analysis. Previous studies referring to MRI features of pituitary adenomas show conflicting results with regard to prediction of

tumor consistency. Iuchi et al. [11] showed that uniform low signal intensity in T2-weighted images was associated with firm pituitary adenomas. However, others have noted that an isointense appearance in T2-weighted images was associated with firm tumours at surgery. [3,12].

Some authors demonstrated that the consistency of PAMs can be predicted based on T2-weighted MR images (T2WI) as Snow et. al., who said that fibrous PAMs had a isointense SI on T2WI when compared with white matter. Iuchi *et al*, on a retrospective study, observed that fibrous PAMs had a hypointense SI on T2WI when compared with white matter [11]. Naganuma et al said that fibrous PAMs had isointense SI on T2WI compared with surrounding brain [12]. Yang et al concluded that fibrous tumors had hypointense SI on T2WI and used a T2WI tumor/white matter signal intensity ratios [10]. On the other hand other authors concluded that they could not predict the PAMs' consistency using T2WI as Fahlbusch et al [18]; Chakraborty et al studied the MR characteristics of GH-producing pituitary adenomas [13]; Bahuleyan *et al*. in a prospective study compared Tumor SI with grey matter [14]; Suzuki et al. did not find significant statistic differences between soft and firm PAMs on ADC maps with a prospective study [15].

In this study it was found 16 fibrous tumors, wherein eight (50%) were homogeneously and eight (50%) were heterogeneously on T2WI; and 29 soft tumors, in which 15 were homogeneously and 14 were heterogeneously (T Fischer, $p = 1.000$, T-Test $p < 0.090$). We concluded that the consistency of pituitary adenomas cannot be reliably predicted bases only MRI intensities as previously seen by Bahuleyan et al. [ref].

We choose to reinvestigate T2WI due to its versatility. Six of our fibrous tumors had ratios < 1.3 ; 21 of our soft tumors had ratios > 1.6 . Tumors with ratios between 1.3 and 1.6 can be either soft or fibrous. None of our fibrous tumors had ratios > 1.6 ; none of our soft tumors had ratios < 1.3 . Our study as seen by Smith et al, showed these ratio cutoff values serve as good screening tools with high

sensitivity and good specificity for identification of tumors that are likely to be firm or soft.

In our series the consistency categories were dichotomized into just two groups, and this was not subjectively by neurosurgeon but in clinical practice, many types of consistency exist. Six of our fibrous tumors had ratios < 1.3 ; 21 of our soft tumors had ratios > 1.6 . There were 18 tumors with ratios between 1.3 and 1.6 that could be either soft or fibrous and likely represents those adenomas of an intermediate group of characteristics of either group. The ratio values selected of our study could be determinant for neurosurgeon if the PAM will be easy or hard to remove during the surgery.

The present study has limitations that must be pointed out. Our study consisted of a small series of cases. In our study the analysis of the diffusion technique of pituitary tumors was not done because it is not included in our routine pituitary tumor protocol, but we think that it could eventually be used for predicting tumor consistency.

Concluding, our study revealed the relationship between adenoma-to-cerebellar peduncle ratios and adenomas consistency. We showed that the adenoma- to-cerebellar peduncle is better than use the T2WI SI PAMs isolatedly to determine the consistency of PAMs. In our study, the ratios < 1.3 had a high accuracy for predicting adenomas of fibrous consistency and ratios > 1.6 had a high accuracy for predicting adenomas of soft consistency.

References:

1. Smith KA, Leever JD, Chamoun RB. Prediction of consistency of pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging. *J Neurol Surg B* 2015; 76:340-343.
2. Hughes JD, Fattahi N, Van Gompel J, et al. Magnetic resonance elastography detects tumoral consistency in pituitary macroadenomas. *Pituitary* 2016;19(3):286–92.
3. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, et al. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumours? *Neurosurgery* 1990;26(5):801–3.
4. Garcia-Navarro V, Lancman G, Guerrero-Maldonado A, et al. Use of a side-cutting aspiration device for resection of tumors during endoscopic endonasal approaches. *Neurosurg Focus* 2011;30(4):E13.
5. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 1971;34(4):582–94.
6. Chacko AG, Chandy MJ. Transsphenoidal line of vision on MRI for pituitary tumour surgery. *Neurol India* 2002;50:136 – 40.
7. Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, et al. The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 1995;36(4): 668–76
8. Zada G, Du R, Laws ER Jr (2011) Defining the “edge of the envelope”: patient selection in treating complex sellar-based neoplasms via transsphenoidal versus open craniotomy. *J Neurosurg* 114(2):286–300. doi:10.3171/2010.8.JNS10520.
9. Liangfeng Wei, Shun-an Lin, Kaichun Fan, Deyong Xiao, Jingfang Hong, Shousen Wang. Relationship between pituitary adenoma texture and collagen content revealed by comparative study of MRI and pathology analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):12898-12905. www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0010763
10. Yang C, Zhang H, Wang HJ, et al. Controlled pathological study and preoperative MRI evaluation of the consistency of pituitary adenomas. *Ai Zheng* 2002; 21(6):675–7.

11. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, et al. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(8):779–86.
12. Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002;42(5):202–12.
13. Chakraborty S, Oi S, Yamaguchi M, Tamaki N, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas: MR characteristics and pre- and postoperative evaluation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33(2):81–5.
14. Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, et al. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg* 2006;20(5):324–6.
15. Suzuki C, Maeda M, Hori K, et al. Apparent diffusion coefficient of pituitary macroadenoma evaluated with line-scan diffusion-weighted imaging. *J Neuroradiol* 2007;34(4):228–35.
16. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging initial experience. *Radiology* 2006;239(1):223–31.
17. Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, et al. Role of Propeller diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol* 2011;80(2):412–7.
18. Fahlbusch R, Niston R, Buchfelder M, et al. Magnetic Resonance Imaging [MRI] in the preoperative diagnosis of pituitary adenomas: a comparison with CT. In: Landolt AM, Heitz PM, Zapf J, Girard J, del Pozo E, editors. *Advances in pituitary adenoma research: proceedings of the fourth European Workshop on Pituitary Adenomas*. New York: Pergamon Press; 1998. p. 117–26.
19. Thotakura AK, Patibandla, Panigrahi MK, Mahadevan. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? *Neurochirurgie* 2017; 63:453-457.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Conclusão

O nosso estudo revelou a relação entre as proporções do pedúnculo adenoma-cerebelar e a consistência dos adenomas. Ficou provado que o pedúnculo adenoma-cerebelar é melhor do que usar apenas a intensidade de sinal isolada em T2 dos PAMs para determinar a consistência dos adenomas. O índice de resultados do PAMs para prever consistência foi similar a determinação da consistência do neurocirurgião durante a cirurgia.

Concluimos que as proporções $<1,3$ tiveram um alto valor preditivo para adenomas de consistência fibrosa e proporções $>1,6$ tiveram um alto valor preditivo para adenomas de consistência mole.

8.2 Perspectivas

Esperamos que o nosso estudo possa contribuir para a avaliação pré-operatória desses pacientes, possivelmente melhorando a tomada de decisão na cirurgia de PAMs, melhorando a assistência médica nessas condições.

9 ANEXOS

9.1 Instrumento de coleta de dados

Protocolo de Registro de dados

PACIENTE:

PRONTUÁRIO:

DATA DO EXAME :

Sexo: () Feminino () Maculino

Idade:

Ressecção trasesfenoidal () sim () não

Se sim:

Tumor () mole () duro

Precisou complementar com craniotomia () sim () não

Motivo:_____

RM:

Índice Tumor/pedúnculo em T2: _____

Tamanho do tumor: _____

Intensidade de sinal em T1 () hipo () iso () hiper

Intensidade de sinal em T2 () hipo () iso () hiper

Valor do Mapa de ADC: _____

Realce ao gadolínio () homogêneo () heterogêneo

Exame Anatomopatológico:

Classificação histológica: _____

9.2 STARD

Section & Topic	No	Item	Reported on p
TITLE OR ABSTRACT			
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)	44-45
ABSTRACT			43-45
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)	38
INTRODUCTION			38
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test	38-39
	4	Study objectives and hypotheses	3
METHODS			
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)	38-39
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria	38-39
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)	38-39
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)	38-39
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series	38-39
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication	41
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication	41
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)	X
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory	41-46
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory	41-46
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test	X
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard	X
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy	41-45
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled	41-45
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled	41-45
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory	41-45
	18	Intended sample size and how it was determined	X
RESULTS			
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram	30
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants	30
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition	30, 38-42
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition	X
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard	X
<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard	41-46
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)	41-46
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard	41-46
DISCUSSION			

	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability	47-49
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test	47-49
OTHER INFORMATION			
	28	Registration number and name of registry	39
	29	Where the full study protocol can be accessed	X
	30	Sources of funding and other support; role of funders	X

STARD 2015

AIM

STARD stands for “Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies”. This list of items was developed to contribute to the completeness and transparency of reporting of diagnostic accuracy studies. Authors can use the list to write informative study reports. Editors and peer-reviewers can use it to evaluate whether the information has been included in manuscripts submitted for publication.

EXPLANATION

A **diagnostic accuracy study** evaluates the ability of one or more medical tests to correctly classify study participants as having a **target condition**. This can be a disease, a disease stage, response or benefit from therapy, or an event or condition in the future. A medical test can be an imaging procedure, a laboratory test, elements from history and physical examination, a combination of these, or any other method for collecting information about the current health status of a patient.

The test whose accuracy is evaluated is called **index test**. A study can evaluate the accuracy of one or more index tests. Evaluating the ability of a medical test to correctly classify patients is typically done by comparing the distribution of the index test results with those of the **reference standard**. The reference standard is the best available method for establishing the presence or absence of the target condition. An accuracy study can rely on one or more reference standards.

If test results are categorized as either positive or negative, the cross tabulation of the index test results against those of the reference standard can be used to estimate the **sensitivity** of the index test (the proportion of participants *with* the target condition who have a positive index test), and its **specificity** (the proportion *without* the target condition who have a negative index test). From this cross tabulation (sometimes referred to as the contingency or “2x2” table), several other accuracy statistics can be estimated, such as the positive and negative **predictive values** of the test. Confidence intervals around estimates of accuracy can then be calculated to quantify the statistical **precision** of the measurements.

If the index test results can take more than two values, categorization of test results as positive or negative requires a **test positivity cut-off**. When multiple such cut-offs can be defined, authors can report a receiver operating characteristic (ROC) curve which graphically represents the combination of sensitivity and specificity for each possible test positivity cut-off. The **area under the ROC curve** informs in a single numerical value about the overall diagnostic accuracy of the index test.

The **intended use** of a medical test can be diagnosis, screening, staging, monitoring, surveillance, prediction or prognosis. The **clinical role** of a test explains its position relative to existing tests in the clinical pathway. A replacement test, for example, replaces an existing test. A triage test is used before an existing test; an add-on test is used after an existing test.

Besides diagnostic accuracy, several other outcomes and statistics may be relevant in the evaluation of medical tests. Medical tests can also be used to classify patients for purposes other than diagnosis, such as staging or prognosis. The STARD list was not explicitly developed for these other outcomes, statistics, and study types, although most STARD items would still apply.

DEVELOPMENT

This STARD list was released in 2015. The 30 items were identified by an international expert group of methodologists, researchers, and editors. The guiding principle in the development of STARD was to select items that, when reported, would help readers to judge the potential for bias in the study, to appraise the applicability of the study findings and the validity of conclusions and recommendations. The list represents an update of the first version, which was published in 2003.

More information can be found on <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>.